

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.07

Адреса для листування: м. Львів,
вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

Е-пошта: serhiyenkoa@gmail.com

Надійшла до редакції: 16.04.2024

Прийнята до друку: 25.05.2024

Опублікована: 28.06.2024

ORCID IDs

Олександр Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Мирослав Байцар:

<https://orcid.org/0009-0004-0921-6382>

Володимир Сегін:

<https://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

Людмила Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0001-9873-9847>

Віталій Кузнець:

<https://orcid.org/0009-0002-5849-3023>

Вікторія Сергієнко:

<https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Вікторія Сергієнко;

Збір та аналіз даних: Олександр Сергієнко,

Мирослав Байцар, Володимир Сегін,

Віталій Кузнець, Вікторія Сергієнко;

Написання статті: Олександр Сергієнко,
Людмила Сергієнко;

Редагування та затвердження остаточного варіанту статті: Олександр Сергієнко, Мирослав Байцар, Володимир Сегін, Людмила Сергієнко, Віталій Кузнець, Вікторія Сергієнко.

Дозвіл комісії з питань біоетики:

для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: автори не отримали жодної фінансової підтримки свого дослідження.



© Всі автори, 2024

Посттравматичний стресовий розлад, інсомнія, варіативність ритму серця і метаболічний синдром (нарративний огляд)

Олександр Сергієнко¹, Мирослав Байцар²,
Володимир Сегін¹, Людмила Сергієнко¹,
Віталій Кузнець³, Вікторія Сергієнко¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²КНП «1 Територіальне медичне об'єднання м. Львова. Лікарня святого Пантелеймона», Львів, Україна

³Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Проаналізовано та узагальнено сучасні погляди щодо значення й особливостей взаємозв'язків між посттравматичним стресовим розладом, інсомнією, синдромом обструктивного апное уві сні, дисомніями, варіативністю ритму серця, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2 типу, кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також можливі патофізіологічні механізми, які зумовлюють ці зміни.

Результати експериментальних, когортних, проспективних, рандомізованих клінічних досліджень можуть свідчити на користь гіпотези про спільність патогенетичних ланцюгів їх розвитку.

Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier), базах даних EBSCO і PubMed, включно з базами даних Medline. Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, інсомнія, обструктивне апное уві сні, варіативність ритму серця, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія.

Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review)

Alexandr Serhiyenko¹, Myroslav Baitsar², Volodymyr Sehin¹,
Ludmila Serhiyenko¹, Vitaliy Kuznets³, Victoria Serhiyenko¹

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

²*Municipal Non-profit Enterprise Lviv Territorial Medical Union. Saint Panteleimon Hospital, Lviv, Ukraine*

³*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine*

This narrative review was aimed to analyze the scientific data about the association of post-traumatic stress disorder, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, dyssomnias, heart rate variability, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular autonomic neuropathy, along with potential pathophysiological mechanisms underlying these associations.

The results of experimental, cohort, prospective, and randomized clinical studies provide evidence of common pathogenetic pathways contributing to their development.

Searches were conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), EBSCO, and PubMed databases, including the Medline databases. Additionally, a manual search of publication bibliographies was undertaken to uncover research outcomes not accessible through online searches.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, insomnia, obstructive sleep apnea, heart rate variability, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.07

For correspondence: 69 Pekarska Street, Lviv, 79010, Ukraine

E-mail: serhiyenkoa@gmail.com

Received: 16 Apr, 2024

Accepted: 25 May, 2024

Published: 28 Jun, 2024

ORCID IDs

Alexandr Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Myroslav Baitsar:

<https://orcid.org/0009-0004-0921-6382>

Volodymyr Sehin:

<https://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

Ludmila Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0001-9873-9847>

Vitaliy Kuznets:

<https://orcid.org/0009-0002-5849-3023>

Victoria Serhiyenko:

<https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Victoria Serhiyenko;

Results of study: Alexandr Serhiyenko, Myroslav Baitsar, Volodymyr Sehin, Vitaliy Kuznets, Victoria Serhiyenko;

Writing: Alexandr Serhiyenko, Liudmyla Serhiyenko;

Review & editing: Alexandr Serhiyenko, Myroslav Baitsar, Volodymyr Sehin, Liudmyla Serhiyenko, Vitaliy Kuznets, Victoria Serhiyenko.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2024

Вступ

Дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) поєднується з численними патологічними станами і захворюваннями, враховуючи ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), метаболічний синдром (МС), порушення толерантності до глюкози (ПТГ)/цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т) [1, 2]. Однак топографічне розташування ВНС не дає змоги провести пряме її фізіологічне тестування, і отже, необхідно використовувати непрямі вимірювання. Аналіз варіативності ритму серця (ВРС) є неінвазивним методом дослідження функціонального стану ВНС [3]. Пригнічення ВРС пов'язане з вищим ризиком першої серцево-судинної (СС)-події на 32-45% в осіб без діагностованих серцево-судинних захворювань (СС3) та ризиком смерті від усіх причин [4, 5]. Повідомляється про зв'язок порушень ВРС із змінами вмісту глікованого гемоглобіну А1с (HbA1c) у хворих на ЦД2Т з діабетичною кардіальною автономною нейропатією (КАН) [6, 7]. Оцінка ВРС є важливим компонентом діагностики ступеня тяжкості МС та коморбідною КАН [8]. Повідомляється, що КАН асоціюється з компонентами МС, зокрема з АГ та ожирінням, і передує гіперглікемії [2, 9].

Порушення функціонального стану ВНС пов'язане з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) [10, 11]. ПТСР і МС часто є коморбідними захворюваннями і мають спільні нейробиологічні та клінічні ознаки [12]. Мета-аналізи повідомляють про більшу поширеність МС у пацієнтів з ПТСР порівняно із загальною популяцією [13, 14]. Водночас ПТСР також є відомим чинником ризику МС. Цей збіг можна частково пояснити залученням спільних патогенетичних механізмів, характерних для обох станів [15].

Інсомнії/дисомнії є однією з характерних клінічних особливостей ПТСР. Вважається, що посттравматичні порушення циркадного ритму сну – це ядро, а не вторинна особливість ПТСР, яке опосередковує нейробиологічні кореляти розладів унаслідок дисбалансу гомеостазу [16]. Водночас дисомнії/інсомнії, хронодеструкція і депресивні розлади є частиною патогенезу інсулінової резистентності (ІР), ожиріння і МС. Це свідчить про те, що дисомнії можуть бути загальним нейробиологічним містком між ПТСР і низкою захворювань [15].

Продемонстровано, що алгоритми порушень ВРС у нічний час корелюють із ступенем тяжкості синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС) [17]. Фрагментація сну і переривчаста гіпоксія здатні підвищувати збудливість симпатичної нервової системи (СНС), що супроводжується метаболічними порушеннями [18]. Зокрема, повідомляється, що СОАС може супроводжуватись ПТГ [19]. СОАС, можливо, «завдяки» МС, а також впливу незалежних механізмів також пов'язаний з КАН [20]. Механізми, що є в основі таких патологічних змін, ймовірно, опосередковані порушеннями вегетативної функції. Однак дослідження в цій галузі виявили суперечливі результати, і причинно-наслідкові зв'язки залишаються незрозумілими.

Мета нашого нарративного огляду – проаналізувати й узагальнити дані літератури щодо значення та особливостей взаємозв'язків між ПТСР, інсомнією/дисомніями, ВРС, КАН і МС, а також можливих патологічних механізмів, які зумовлюють ці зміни.

ПТСР, ВНС і ВРС

Параметри ВРС можуть бути кількісно оцінені за допомогою часових, частотних і нелінійних методів [21]. Найбільш поширеними показниками часової області спектра ВРС є стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N-N – міри ВРС із малою тривалістю циклів (RMS-SD) і стандартне відхилення N-N інтервалів, яке відображає сумарну ВРС (SDNN). Часто досліджувані параметри частотної області – високочастотна компонента (HF, 0,15-0,40 Гц), низькочастотна компонента (LF, 0,04-0,15 Гц) і співвідношення LF/HF [22]. RMS-SD і HF-компонента сильно взаємопов'язані й асоціюються з активністю *n. vagus* [23]. Функціональний стан СНС і парасимпатичної нервової системи (ПСНС) впливають на SDNN, що відображає загальну гнучкість ВНС [24]. Водночас результати досліджень впливу СНС і ПСНС на стан LF-компоненти достатньо суперечливі. LF-компонента може бути пов'язана з активністю барорецепторів, і отже, найперше може відображати стан парасимпатичної активності [24].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою достатньої адаптаційної здатності серцево-судинної системи, що дає змогу

Introduction

Dysfunction of the autonomic nervous system (ANS) is associated with numerous pathophysiological states and diseases, including obesity, hypertension (HTN), impaired glucose tolerance (IGT), metabolic syndrome (MetS), and type 2 diabetes mellitus (T2D) [1, 2]. However, the topographical location of the ANS prevents direct physiological testing, necessitating indirect measurements. Analyzing heart rate variability (HRV) is an effective method to determine how effectively the ANS is functioning [3]. A 32–45% increased risk of the first cardiovascular (CV) event and an increased risk of all-cause death is linked to HRV suppression [4, 5]. The correlation between changes in glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) and abnormalities in the HRV in patients with T2D with diabetic cardiac autonomic neuropathy (CAN) has been reported [6,7]. HRV assessment is important in diagnosing the severity of MetS and comorbid CAN [8]. It has been demonstrated that CAN precedes hyperglycemia and is linked to components of the MetS, specifically obesity and hypertension [2, 9].

Violation of the functional state of the ANS is associated with post-traumatic stress disorder (PTSD) [10, 11]. MetS and PTSD frequently co-exist and share similar clinical and neurobiological symptoms [12]. Meta-analyses reveal that individuals with PTSD have a greater frequency of MetS than the general population [13, 14]. MetS risk factors include PTSD as well. This coincidence can be partially explained by the involvement of common pathogenetic mechanisms characteristic of both conditions [15].

A common clinical symptom of PTSD is insomnia or dyssomnia. Nowadays, it has been suggested that post-traumatic circadian sleep rhythm disturbances, which mediate the neurobiological correlates of disease caused by homeostatic imbalance, are the primary hallmark of PTSD rather than a secondary one [16]. In addition, the pathophysiology of obesity, MetS and insulin resistance (IR) includes chronodestruction, depressive disorders, and dyssomnia/insomnia. This suggests that dyssomnias may be a common neurobiological bridge between PTSD and several diseases [15].

It has been demonstrated that algorithms of HRV disturbances at night correlate with the

severity of obstructive sleep apnoea (OSA) [17]. The sympathetic nervous system (SNS) can become more excitable due to sleep fragmentation and intermittent hypoxia, leading to metabolic disorders [18]. Particularly, reports suggest that OSA may be accompanied by IGT [19]. OSA, possibly “due to” MetS and the influence of independent mechanisms, is also associated with CAN [20]. Autonomic dysfunction is likely to mediate the mechanisms underlying such pathophysiological changes. However, research in this area has shown conflicting results, and the cause-and-effect relationships remain unclear.

The objective of this narrative review was to examine and summarize the existing literature on the significance and characteristics of the relationships between PTSD, insomnia/dyssomnia, HRV, CAN, and MetS, as well as possible pathophysiological mechanisms that cause these changes.

PTSD, ANS, and HRV

Time, frequency, and non-linear methods can quantify HRV parameters [21]. The most common indicators of the time domain of the HRV spectrum are the standard (root mean square) deviation of the difference of consecutive N-N intervals, a measure of the short cycle duration HRV (RMSSD), and the standard deviation of all normal to normal R-R (NN) intervals, which reflects the total HRV (SDNN). Frequently studied parameters of the frequency domain are the high-frequency component (HF, 0.15–0.40 Hz), the low-frequency component (LF, 0.04–0.15 Hz), and the LF/HF ratio [22]. RMSSD and the HF component are strongly interrelated and associated with *n. vagus* activity [23].

The physiological condition of the ANS and parasympathetic nervous system (PSNS) affect the SDNN, which reflects the overall flexibility of the ANS [24]. Simultaneously, the findings from studies examining the influence of the ANS and the PSNS on the state of the LF component are quite controversial. The LF component may be associated with baroreceptor activity and, therefore, may primarily reflect the state of parasympathetic activity [24].

High functional activity of the HRV is a sign of sufficient adaptive capacity of the cardiovascu-

організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [25, 11]. Тоді як надмірна активація СНС і зниження ПСНС можуть призвести до пригнічення ВРС [3, 26]. Низький рівень ВРС може провокувати розвиток коморбідних ССЗ у пацієнтів із ПТСР [27]. Зокрема, на підставі аналізу результатів 15 клінічних досліджень, у більшості випадків продемонстрований значущий зв'язок ПТСР зі зниженням і/або тенденцією до зниження ВРС [28]. Повідомляється, що у пацієнтів з ПТСР зазвичай виявляються порушення регуляції ВНС з гіперактивним симпатичним тонусом [29]. Параметри ВРС, визначені за допомогою часових, частотних і нелінійних методів, демонструють, що ПТСР впливає на СНС і на ПСНС, зокрема у пацієнтів з ПТСР діагностуються нижчі показники ВРС, що означає змінену симпатичну та парасимпатичну поведінку [30]. Однак отримані результати суперечливі, можливо, через різну природу травматичного чинника, упущення потенційних підтипів ПТСР або, ймовірно, внаслідок упередженості публікацій [31]. Іншим можливим поясненням очевидної розбіжності між даними про підвищення або пригнічення ВРС при ПТСР є те, що досліджувались різні часові періоди прогресування ПТСР. Популяція пацієнтів з ПТСР, вивчена до цього часу, є різноманітною, з широким спектром травматичного досвіду та демографічних характеристик і у підсумку не можна визначити стандартну величину впливу ПТСР на стан ВРС [29, 32].

Результати аналізу низки публікацій свідчать, що більшість з них звітують про підвищену активність СНС і знижену ПСНС (а отже, вегетативний дисбаланс) у пацієнтів з ПТСР. Крім того, існує достатньо доказів, щоб припустити порушення барорефлекторної функції при ПТСР, що призводить до дисрегуляції артеріального тиску (АТ). Автори вважають, що хронічний перебіг і тяжкість симптомів ПТСР є незалежними факторами ризику ССЗ, які можуть бути пов'язані з порушеннями вегетативної функції [33].

Campbell et al. (2019) провели мета-аналіз результатів досліджень у хворих на ПТСР, що торкались параметрів ВРС, які відображають парасимпатичну активність. Кілька вагусно опосередкованих показників ВРС були об'єднані, що призвело до одного се-

реднього розміру ефекту на випробування. Результати мета-аналізу продемонстрували пригнічення вагусно-опосередкованої ВРС в осіб з ПТСР (*Hedges' g* = -0,26) [31]. Висновки мета-аналізу результатів 4145 досліджень виявили, що у пацієнтів з ПТСР спостерігались нижчі показники ВРС у стані спокою та під час стресу. Невеликі розміри негативних ефектів для RMSSD, HF- і LF-компоненти свідчать про зниження парасимпатичної (тобто вагусної) активності, а помірний негативний ефект для SDNN підкреслює зменшення загальної потужності ВРС. Позитивний розмір ефекту LF/HF, ймовірно, свідчить про зміни симпато-вагусного балансу при ПТСР, а збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою та під час стресу може свідчити про вищу активність ВНС. Отримані результати засвідчують, що ПТСР взаємопов'язаний з дисфункцією ВНС, а також дають підстави припустити, що зміни ВНС у осіб з ПТСР не обмежуються лише вагусно-опосередкованими параметрами ВРС, а можуть вказувати на загальну дисрегуляцію ВНС [10].

Крім того, продемонстровано, що параметри ВРС як біомаркери серцевої дизавтономії значуще пов'язані з вираженістю симптомів ПТСР у жінок, які пененесли втрату дитини під час вагітності. Зокрема, показники шкали для оцінювання ПТСР згідно з «Переліком питань для обстеження посттравматичного стресового розладу 5» (Post-Traumatic Stress Examination List 5, PCL-5) «Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) володіли значущим зв'язком з параметрами ВРС (SDNN, RMSSD та суміжними N-N інтервалами, різниця між якими перевищує 50 м/с). У пацієток з ПТСР спостерігались подібні середні значення ЧСС порівняно з особами без ПТСР, але значно вищі SDNN і RMSSD [29].

ПТСР, інсомнія/дисомнії та ВРС

ВНС, з метою підтримки гомеостазу організму, координує різні вісцеральні функції – від дихання до нейроендокринної секреції. Оскільки клітинні популяції та еферентні сигнали, що беруть участь у вегетативній регуляції, просторово прилягають до тих, що регулюють систему «сон-неспанья», то архітектура сну та вегетативна координація

lar system, which allows the body to adapt to internal and external stimuli [25, 11]. At the same time, excessive activation of the SNS and a decrease in the PSNS can lead to HRV depression [3, 26]. Low HRV can cause patients with PTSD to develop comorbid cardiovascular disease (CVD) [27]. In particular, the analysis of the results of 15 clinical trials demonstrated a significant association of PTSD with a decrease and/or a tendency to decrease HRV in most cases [28]. It has been reported that patients with PTSD usually have dysregulation of the ANS, usually with a hyperactive sympathetic tone [29]. Analysis of HRV parameters using time, frequency, and non-linear approaches reveals that PTSD impacts both the SNS and PSNS. Patients with PTSD demonstrate decreased HRV values, indicating altered sympathetic and parasympathetic functioning [30]. Nevertheless, the outcomes are subject to debate, potentially because of the varying characteristics of the traumatic stimulus and the exclusion of potential subtypes of PTSD, or, most likely, publication bias [31]. The study of different periods of PTSD progression could potentially explain the apparent discrepancy between the data on the increase or decrease in HRV in PTSD. The current study has examined a varied cohort of patients with PTSD, encompassing a broad spectrum of traumatic events and demographic characteristics, and, as a result, it is impossible to determine the standardized value of the impact of PTSD on the state of HRV [29, 32].

The results of the analysis of several publications indicate that most of them report increased SNS activity and decreased PSNS (and hence autonomic imbalance) in patients with PTSD. Furthermore, there is plenty of information indicating impaired baroreflex function in individuals with PTSD, resulting in the dysregulation of BP. The authors suggest that the persistent and intense nature of PTSD symptoms can independently increase the risk of CVD, potentially due to disruptions in autonomic function [33].

In their study, Campbell et al. (2019) performed a meta-analysis of the findings of various research involving individuals diagnosed with PTSD that addressed HRV parameters reflecting parasympathetic activity. Several vagally-mediated HRV parameters were pooled,

resulting in one mean effect size per trial. The results of a meta-analysis demonstrated suppression of vagally mediated HRV in individuals with PTSD (*Hedges' g* = -0.26) [31]. The findings of a meta-analysis of 4,145 trials showed that persons with PTSD had lower HRV both at rest and under stress. The small size of the negative effects for RMSSD, HF-, and LF-components indicates a decrease in parasympathetic (i.e., *vagal*) activity, and the moderate negative effect for SDNN emphasizes a decrease in overall HRV power. The presence of a positive LF/HF effect likely suggests alterations in the balance between SNS and PSNS activity in individuals with PTSD. Additionally, the rise in heart rate (HR) both at rest and during periods of stress may reflect heightened ANS functioning. The findings indicate that there is a connection between PTSD and disruption in the ANS. The results indicate that the changes in the ANS in persons with PTSD are not restricted to specific parameters related to HRV that are influenced by the vagus nerve but may instead represent a more general dysregulation of the ANS [10].

In addition, it has been demonstrated that HRV parameters as biomarkers of cardiac dysautonomia are significantly associated with the severity of PTSD symptoms in women who have suffered child loss during pregnancy. In particular, the scores of the scale for assessing PTSD according to the PTSD Checklist (PCL-5) of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) had a significant relationship with HRV parameters (SDNN, RMSSD, and the number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms). Patients diagnosed with PTSD exhibited comparable average HR values to those without PTSD. However, they demonstrated significantly elevated SDNN and RMSSD [29].

PTSD, insomnia/dyssomnia and HRV

The ANS regulates a range of internal bodily activities, including breathing and neuroendocrine secretion, to maintain homeostasis. Given the proximity of cell populations and efferent signals responsible for autonomic regulation to those engaged in regulating the sleep-wake cycle, there is a reciprocal relationship between sleep architecture and autonomic coordination. This means that they mutually influence each other [34].

впливають один на одного, що свідчить про їх двонаправлений зв'язок [34].

Сон – це дуже складний феномен, який частково регулюється ВНС. Скарги на порушення сну є важливим компонентом сузір'я симптомів, які становлять ПТСР. Повторювані тривожні сновидіння і труднощі з засинанням є одними із основних ознак ПТСР. Отже, спроби пояснити фізіологію ПТСР повинні враховувати ці симптоми [35].

Як коротка, так і довга тривалість сну, а також дисомнії, в основному СОАС, сприяють серцево-судинним і метаболічним розладам [5]. Занадто короткий сон знижує чутливість до інсуліну в адипоцитах і впливає на фосфорилування серину/треонінкінази (Akt/протеїнкінази В), що здійснюється в інсуліновому сигнальному шляху [36]. Нарешті, занадто велика тривалість сну пов'язана з кількома факторами ризику захворюваності на МС, такими як депресія та низька фізична активність [37].

Накопичуються докази, що вегетативна дисфункція є патофізіологічним зв'язком між дисомніями та їх патофізіологічними наслідками [38]. ПТСР характеризується значною кількістю симптомів і коморбідної патології, що також пов'язані з недосипанням і циркадними розладами [15]. Сьогодні висунуто дві основні гіпотези щодо зв'язку між вегетативною функцією та інсомнією [34]. Згідно з першою, вегетативні модифікації можуть виникати внаслідок фрагментації сну. Ця гіпотеза підтверджується дослідженнями, які засвідчують, що вегетативне збудження, яке відбувається без участі кори головного мозку, є епіфеноменом фрагментації сну та порушення його безперервності [39]. Крім того, вегетативна фрагментація сну пов'язана з добовим збільшенням симпатичної активності та підвищенням АТ у здорових людей літнього віку [40]. Згідно з другою, вегетативні зміни можуть бути виразом стану гіперзбудження [41]. Збільшення ЧСС і відсутність фізіологічного зменшення вегетативної активності під час засинання, поряд зі змінами продукції гормонів стресу, можна вважати індикаторами стану збудження, який схиляє до дисомнії [42]. Отже, аналіз стану ВНС може дати нове розуміння особливостей взаємозв'язків між дисомнією/

інсомнією та ССЗ [38]. Однак, незважаючи на те, що порушення ВРС при інсомнії є загальноприйнятою концепцією, вона ще не підкріплена емпіричними доказами [43].

СОАС є дуже поширеним розладом сну, на який, за оцінками, страждає 1 млрд людей у всьому світі [44]. Порушення, спричинені СОАС, негативно впливають на серцево-судинну систему, зокрема, вегетативна дисфункція відіграє ключову роль в опосередкуванні ризику ССЗ при СОАС [45]. Кілька великих когортних досліджень (наприклад, WISCONSIN Sleep Cohort Study) виявили, що СОАС пов'язаний з розвитком ССЗ [46]. Декомпенсація СОАС є фактором ризику, що на 93% підвищує незадовільний прогноз серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ [47]. Мета-аналізи повідомляють, що СОАС асоціюється з синдромом хронічної втоми [15], АГ, ЦД2Т [48, 49], хронічним коронарним синдромом, інсультом [50], фібриляцією передсердь, застійною серцевою недостатністю і підвищенням ризику смерті [51, 52].

ПТСР і СОАС часто є супутніми захворюваннями, що впливає на тяжкість перебігу та результати лікування. Поширеність СОАС вища у людей з ПТСР, ніж у загальній популяції, що свідчить про ймовірний двонаправлений вплив цих двох захворювань. Існують вагомі докази того, що дисомнії/інсомнії можуть відігравати роль у патофізіології ПТСР. Симптоми гіперзбудження і гіперпильності при ПТСР можуть знижувати поріг збудження, і отже, збільшувати частоту фрагментації сну, пов'язану з обструктивними подіями. І навпаки, порушення сну, пов'язане з СОАС, може перешкоджати фізіологічному функціонуванню швидкого руху очей і погіршувати перебіг нічних жахів [53].

Пацієнти з СОАС демонструють циклічну картину стрибків ЧСС і АТ, пов'язану з активацією СНС і ПСНС внаслідок повторюваних епізодів апное. Змінені барорецепторні та хеморецепторні рефлекси, пов'язані з підвищеною активністю СНС, можуть сприяти підвищенню СС-ризiku при СОАС [54]. Продемонстровано, що при СОАС спостерігається змінена вегетативна функція, зокрема підвищена активність СНС [45]. Змінена вегетативна функція може бути ключовим посередником, що пов'язує СОАС та ССЗ, а

Sleep is a complex phenomenon that is largely controlled by the ANS. Complaints about sleep disturbances are an important component of the constellation of symptoms that make up PTSD. Recurrent, disturbing dreams and difficulty falling asleep are among the main features of PTSD. Thus, attempts to explain the physiology of PTSD should take these symptoms into account [35].

Short and long sleep durations and dyssomnias, primarily OSA, contribute to CV and metabolic disorders [5]. Too little sleep decreases insulin sensitivity in adipocytes and affects the phosphorylation of serine/threonine kinase (Akt/protein kinase B), which is involved in the insulin signaling pathway [36]. Finally, sleep is linked to other risk factors that contribute to the occurrence of MetS, including depression and lack of physical activity [37].

There is accumulating evidence that autonomic dysfunction is a pathophysiological link between dyssomnias and their pathophysiological consequences [38]. PTSD is characterized by a significant number of symptoms and comorbidities that are also associated with sleep deprivation and circadian disorders [15]. Currently, two main hypotheses have been put forward regarding the relationship between autonomic function and insomnia [34]. The first source states that sleep fragmentation can lead to autonomic changes. Studies have demonstrated that autonomic arousal, which is not controlled by the cerebral cortex, is a secondary effect of sleep fragmentation and interruption of its continuity [39].

Furthermore, autonomic sleep fragmentation is linked to a daily rise in sympathetic activity and elevated blood pressure in healthy older adults [40]. Based on the second source, autonomic alterations can be a manifestation of a state of hyperarousal [41]. Elevated HR, the lack of a normal decline in autonomic function during sleep, and alterations in the secretion of stress hormones might be seen as markers of an aroused state that makes one more susceptible to dyssomnia [42]. Therefore, examining the condition of the ANS can offer a fresh perspective on the connection between dyssomnia/insomnia and CVD [38]. Although the hypothesis of ANS disturbance in insomnia is widely acknowledged, there is currently little actual data to support it [43].

OSA is a highly prevalent sleep disease, with an estimated impact on 1 billion individuals globally [44]. Disorders caused by OSA exert a detrimental influence on the cardiovascular system; in particular, autonomic dysfunction plays a key role in mediating the risk of CVD in OSA [45]. Numerous large cohort studies, such as the WISCONSIN Sleep Cohort Study, have demonstrated a clear link between OSA and the occurrence of CVD [46]. OSA decompensation is a risk factor that increases the poor prognosis of CV events in patients with HTN by 93% [47]. Meta-analyses have found that there is a correlation between OSA and persistent fatigue [15], HTN, T2D [48, 49], chronic coronary syndrome, stroke [50], atrial fibrillation, congestive heart failure, and an increased risk of death [51,52]. PTSD and OSA are often comorbidities which affect the severity of the course and the results of the treatment. Individuals with PTSD have a higher occurrence of OSA compared to the general population. This indicates a probable reciprocal influence between these two conditions. There is strong evidence that dyssomnia or insomnia may contribute to the pathophysiology of PTSD. The presence of hyperarousal and hypervigilance symptoms in individuals with PTSD can decrease the threshold for arousal, leading to an increased occurrence of sleep fragmentation linked to obstructive episodes. On the other hand, sleep disruptions caused by OSA can disrupt the normal functioning of rapid eye movement and exacerbate night terrors [53].

Patients with OSA exhibit a cyclic pattern of HR and BP spikes associated with SNS and PSNS activation due to recurrent episodes of apnea. In OSA, changes in the baroreceptor and chemoreceptor reflexes, which are linked to heightened SNS activity, may have a role in elevating the risk of CV complications [54]. It has been demonstrated that OSA is associated with altered autonomic function, particularly increased SNS activity [45]. The altered autonomic function may be crucial in connecting OSA and CVD, and treating OSA to mitigate these autonomic changes may reduce CV risk [55].

Various sleep-related parameters, including arousal and sleep quality, and respiratory factors, including respiratory rhythm and intrathoracic pressure, control HRV in patients with OSA [56]. Simultaneously, individuals

пом'якшення цих вегетативних змін шляхом лікування СОАС може знизити СС-ризик [55].

ВРС у пацієнтів з СОАС регулюється численними факторами, пов'язаними зі сном (наприклад, збудженням і якістю сну), а також чинниками, пов'язаними з диханням (зокрема, ритмом дихальних рухів і внутрішньогрудним тиском) [56]. Паралельно, у пацієнтів з СОАС часто виявляються численні порушення вуглеводного і ліпідного обміну, яким належать важливе значення у розвитку ДЛП, ожиріння, МС, ЦД2Т, ССЗ [57, 58].

Ішемічні СС-події при СОАС мають багатофакторну етіологію, враховуючи високу симпатичну активність, ендотеліальну дисфункцію, запалення та оксидантний стрес, причому основним фактором є гіперактивність СНС [59]. Активність СНС синхронізована з повторюваними епізодами апное, що відбуваються безперервно протягом сну пацієнтів із СОАС [5]. Повідомляється, що використання аналізу ВРС при СОАС дає уявлення про вегетативний контроль міокарда на різних стадіях сну [59]. В іншому системному огляді повідомляється, що дорослі пацієнти з СОАС мають вищі симпатичні компоненти і нижчий парасимпатичний тонус [56]. Однак у деяких попередніх дослідженнях парасимпатичний тонус, RMSSD, не був значуще нижчим у дорослих із СОАС [56, 5].

Зниження ВРС може свідчити про несприятливі зміни вегетативної регуляції та розвиток КАН [60]. Статистичний аналіз результатів дослідження серед 4152 пацієнтів з підозрою на СОАС, проведений з використанням комбінації нелінійного аналізу та сегментарних лінійних моделей, виявив, що ризик КАН зростає в нелінійному зв'язку з тяжкістю СОАС, а саме від повільних змін на ранніх стадіях до швидких – на пізніх. Використання моделі сегментованої багатовимірної (множинної) лінійної регресії (segmented multivariate linear regression, SMLR) виявило, що загальне значення змін показників вуглеводного (препрандіальної глюкози, інсуліну, ІР) і ліпідного обмінів було більш значущим для прогнозування порушень ВРС, ніж параметри СОАС на ранніх стадіях КАН. Водночас показники СОАС виявились ефективними предикторами при більш важких стадіях КАН. Отримані результати свід-

чать про стадійно-специфічне залучення параметрів вуглеводного і ліпідного обміну, що є в основі нелінійних змін при КАН у пацієнтів з СОАС. Отже, контроль показників вуглеводного та ліпідного обміну може допомогти сповільнити розвиток КАН у пацієнтів з СОАС [57].

МС, інсомнії, ПТСР і ВРС

Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР і МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідками для здоров'я [61]. ПТСР також супроводжується низкою медичних і психіатричних станів, включно з метаболічними або ССЗ, когнітивними порушеннями, розладами настрою, зловживанням психоактивними речовинами та порушенням сну [62, 15]. Отже, до клінічного погіршення ПТСР і розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС, причетні подібні механізми. Проте вважається, що зовнішні фактори, такі як вплив довкілля, можуть модулювати вплив біологічних чинників на ступінь вираженості ПТСР і МС і тим самим сприяють гетерогенній клінічній картині [63, 15].

В останні роки значна увага приділяється виявленню та встановленню особливостей взаємозв'язків між метаболічними порушеннями та психічними розладами [64], зокрема ПТСР. Повідомляється, що МС та його компоненти частіше трапляються у пацієнтів з ПТСР, зокрема МС діагностується майже вдвічі частіше у осіб з ПТСР [14]. Водночас учасники бойових дій більш схильні до розвитку ожиріння, МС та ПТСР [65], а медична концепція «двох сердець» набуває все більшого значення в контексті зростання рівня смертності у пацієнтів з коморбідними ПТСР та МС, що потребує підвищеної уваги до високої частоти коморбідності [66].

Отже, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу. Одночасно клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, ймовірно, сам по собі є метаболічним розладом [13].

На ґрунті результатів, отриманих у 7880 учасників шостого дослідження стану здоров'я в м. Тромсе (Tromsø 6), виявлено значний негативний зв'язок між кількістю компонентів МС

with OSA frequently experience multiple disruptions in their glucose and lipid metabolism. These disruptions play a crucial role in the progression of dyslipidemia, obesity, MetS, T2D, and CVD [57, 58].

Ischemic CV events in OSA are caused by several things, including oxidative stress, high sympathetic activity, and endothelial dysfunction, with the main factor being SNS hyperactivity [59]. The activity of the SNS is synchronized with repetitive episodes of apnea that occur continuously during sleep in patients with OSA [5]. According to reports, the use of HRV analysis in OSA has been reported to provide insight into the autonomic control of the myocardium at different stages of sleep [59]. Another systematic review found that adults with OSA had increased sympathetic activity and decreased parasympathetic tone [56]. However, prior investigations have shown no significant decrease in parasympathetic tone, as measured by RMSSD, in individuals with OSA [56, 5].

A reduction in HRV may suggest adverse alterations in autonomic control and the development of CAN [60]. A statistical analysis of the study results among 4,152 patients who were thought to have OSA, using a combination of non-linear analysis and segmented linear models, revealed that the risk of CAN increases in a non-linear relationship with the severity of OSA, particularly from slow changes in the early stages to fast changes in the later stages. Using a segmented multivariate linear regression (SMLR) model showed that the total value of changes in carbohydrate (pre-prandial glucose, insulin, and IR) and lipid metabolism was more significant for predicting HRV disorders than OSA parameters in the early stages of CAN. At the same time, OSA parameters proved to be effective predictors in the more severe stages of CAN. The results indicate stage-specific involvement of carbohydrate and lipid metabolism parameters underlying non-linear changes in CAN in patients with OSA. Therefore, controlling carbohydrate and lipid metabolism may help to control the onset of CAN in patients with OSA [57].

MetS, insomnia, PTSD, and HRV

Proinflammatory signal transduction, IR, obesity and MetS can form a vicious circle of dis-

turbed metabolism with detrimental health consequences [61]. PTSD is often accompanied by many medical and psychiatric illnesses, such as metabolic or cardiovascular diseases, cognitive dysfunction, mood disorders, drug abuse, and sleep disturbances [62, 15]. Therefore, there are comparable processes at play in the deterioration of PTSD symptoms and the occurrence of negative cardiovascular events linked to MetS. However, it is believed that external factors, such as environmental exposure, can modulate the influence of biological factors on the severity of PTSD and MetS and thereby contribute to the heterogeneous clinical picture [63, 15].

The identification and characterization of the relationship between metabolic disorders and mental disorders, including PTSD, has received considerable attention in recent years [64]. It has been reported that patients with PTSD are more likely to have MetS and its components; in particular, they diagnose MetS almost twice as frequently [14]. At the same time, combat veterans are more likely to develop obesity, MetS, and PTSD [65]. The medical concept of "two hearts" is becoming more important as the death rate rises for persons with both conditions, PTSD and MetS, which means that the high frequency of comorbidity requires more attention [66].

Thus, MetS may result from individual neuroendocrine adaptations to chronic stress. At the same time, clinical and translational data support the idea that PTSD is likely to be a metabolic disorder in itself [13].

After analyzing data from 7,880 people in the sixth Tromsø Health Study (Tromsø 6), researchers discovered a significant negative correlation between the number of metabolic syndrome (MetS) components and heart rate variability (HRV). HRV was measured using short-term pulse wave signals (PRV). The decline in PRV was not consistently gradual but plateaued after the third component, with no notable disparity in PRV observed between individuals with MetS and T2D. There was a significant negative relationship between HbA1c and PRV, indicating a decrease in short-term PRV signals already within the physiological range of HbA1c. Thus, patients with MetS and T2D differ from healthy individuals in terms of

і ВРС, оціненої за допомогою короткочасних сигналів пульсової хвилі (pulse wave signals, PRV). Це зниження PRV не було лінійним, натомість вирівнювалося після третього компонента, без суттєвої різниці в показниках PRV між пацієнтами з МС і ЦД2Т. Існував значний негативний зв'язок між показниками HbA1c та PRV, що свідчить про зниження короткочасних сигналів PRV вже в межах фізіологічного діапазону HbA1c. Отже, пацієнти з МС та ЦД2Т відрізняються від здорових осіб за показником PRV, що свідчить про порушення ВНС при обох станах [8].

Результати систематичного огляду і мета-аналізу свідчать, що у пацієнтів з МС спостерігаються зміни в часовій області ВРС у вигляді значущого зниження SDNN, RMSSD, а також частотній області (зниження HF і LF) [67].

Мета дослідження Midlife in the United States II (MIDUS II) – вивчити вплив дисомнії та пригнічення ВРС на ймовірність розвитку МС. Повідомляється, що погіршення якості сну у 966 обстежених пов'язане з МС у випадках, коли загальна сума балів згідно з Піттсбурзьким опитувальником індексу якості сну (PSQI) оцінювалася як безперервна (continuous) (відношення шансів, odds ratio, OR) 1,07, 95% (довірчий інтервал, confidence interval, CI): 1,03-1,11 або безапеляційна. Також спостерігався зв'язок між зниженою ВРС і МС [натуральні логарифми (ln) HF (OR 0,89, 95% CI від 0,80 до 0,99)]; ln LF (OR 0,82, 95% CI від 0,72 до 0,92); ln SDNN (OR 0,59, 95% CI від 0,43 до 0,79); ln RMSSD (OR 0,75, 95% CI від 0,60 до 0,94). Комбінований вплив погіршення якості сну і низької ВРС, порівняно з фізіологічним перебігом сну і станом ВНС, ще більш посилює ймовірність розвитку МС [68].

Результати випробування, проведеного серед 74 пацієнтів з МС, свідчать про значуще зниження ВРС, зокрема індексу SDNN (на 26%), який характеризує загальну потужність нейрогуморальної регуляції серцевого ритму і, особливо, RMSSD (на 44%) і HF (на 69%), показників, що характеризують короткочасні, вагусні впливи. Крім того, активність барорефлекторного центру довгастого мозку, оцінена за спектральною потужністю LF-компоненти, була на 55% нижчою. Також не виявлено значущих від-

мінностей у середній тривалості інтервалу R-R, дуже низькочастотної компоненти, LF/HF, lnLF, lnHF, і отже, значного зсуву вегетативного балансу в бік симпатикотонії. Дисперсійний аналіз підтвердив значущий вплив фактора МС на стан ВРС. Отже, отримані дані свідчать про розвиток КАН у пацієнтів з МС [69].

Прикінцеві зауваги

Зміни у функціонуванні ВНС спостерігаються при різних хронічних порушеннях психічного стану, в тім числі ПТСП [15]. Водночас поширеність МС вища при ПТСП, причому у пацієнтів спостерігається збільшений ризик передчасної смерті. Існують певні докази того, що ПТСП та МС мають двонаправлену поздовжню взаємодію, і що існує залежність «доза-відповідь» між інтенсивністю та тривалістю симптомів захворювань. На коморбідність МС і ПТСП впливає плейотропність генетичної схильності та патофізіологічні процеси, зокрема ті, що спричиняють більшу центральну та периферичну активацію імунометаболічних і/або ендокринних систем [70].

Повідомляється, що інсомнія і СОАС корелюють зі змінами ВРС у зв'язку з хронічною вегетативною дисфункцією [71]. ВРС є надійним показником вегетативної модуляції серцево-судинної системи, яка об'єднує симпатичні та парасимпатичні впливи на міокард. ПТСП пов'язаний з комплексним порушенням кількох нейробіологічних механізмів регуляції та з порушенням парасимпатично-симпатичного балансу, що можна виміряти за допомогою ВРС. Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС фактором ризику розвитку ПТСП (маркер вразливості), або ж пригнічення ВРС приєднується під час перебігу ПТСП. Продемонстровано, що низький рівень ВРС може впливати на частоту та відновлення після нав'язливих спогадів, що свідчить про підвищену вразливість [72]. Для вивчення ролі ВРС необхідні поздовжні дослідження, які вивчають зміни ВРС до травматичної події та в процесі розвитку ПТСП. Дотепер зв'язок між ВРС і ПТСП вивчали здебільшого в перехресних дослідженнях. Отже, на основі розрахованих розмірів ефекту не можна встановити причинно-наслідковий зв'язок. Безумовно, для з'ясування ролі ВРС у розвитку ПТСП потрібні додаткові дослідження [10].

PRV, which indicates a violation of the ANS in both conditions [8].

The results of a systematic review and meta-analysis indicate that patients with MetS have changes in the time domain of HRV in the form of a significant decrease in SDNN and RMSSD and in the frequency domain (decrease in HF and LF) [67].

The Midlife in the United States II (MIDUS II) study aimed to examine how sleep disorders and the reduction of HRV affect the chance of developing MetS. It was reported that deterioration in sleep quality in 966 subjects was associated with MetS in cases where the global score of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire was estimated as continuous (odds ratio, OR) 1.07, 95% (confidence interval, CI) 1.03-1.11) or non-significant. There was also an association between reduced HRV and MetS [natural logarithms (ln) LF (OR 0.82, 95% CI 0.72 to 0.92); ln HF (OR 0.89, 95% CI 0.80 to 0.99); ln RMSSD (OR 0.75, 95% CI 0.60 to 0.94); ln SDNN (OR 0.59, 95% CI 0.43 to 0.79)]. The combined effect of poor sleep quality and low HRV, compared with physiologic sleep and HRV status, further increased the likelihood of developing MetS [68].

The trial results among 74 patients with MetS show a notable reduction in HRV, specifically in the SDNN index (by 26%), which represents the overall strength of neurohumoral regulation of HR, and particularly in RMSSD (by 44%) and HF (by 69%), which are indicators of short-term, vagal influences. In addition, the baroreflex center in the medulla oblongata, as measured by the spectral strength of the LF component, was reduced by 55%. Simultaneously, there were no notable disparities in the mean duration of the R-R interval, a highly LF component, LF/HF, lnLF, lnHF, and thus, no substantial alteration in the autonomic balance favoring sympathetic dominance. The analysis of variance verified that the MetS component has a substantial impact on the state of HRV. Therefore, the acquired results suggest the occurrence of CAN in patients with MetS [69].

Concluding remarks

Various chronic mental disorders, including PTSD, exhibit changes in the functioning of the

ANS [15]. At the same time, the prevalence of MetS is higher in PTSD, with patients having an increased risk of premature death. Data suggests that there is a bidirectional longitudinal relationship between PTSD and MetS and that the intensity and duration of symptoms have a proportional effect on this relationship. The coexistence of MetS and PTSD is affected by a shared genetic predisposition and physiological processes, namely those that result in increased activation of both the immune-metabolic and endocrine systems in both the central and peripheral levels [70]. Researchers have reported changes in HRV due to chronic autonomic dysfunction to correlate with insomnia and OSA [71]. HRV is a reliable indicator of autonomic modulation of the cardiovascular system, which combines sympathetic and parasympathetic effects on the myocardium. PTSD is associated with an intricate disturbance of several neurobiological regulatory mechanisms and an imbalance in the parasympathetic-sympathetic balance, which can be quantified using HRV. It is still uncertain if a low HRV is a risk factor for PTSD, indicating vulnerability, or if the suppression of HRV contributes to the development of PTSD. Research has shown that a low HRV can affect the frequency and recovery of intrusive recollections, indicating an increased susceptibility [72]. Longitudinal studies are necessary to explore the impact of HRV by analyzing the variations in HRV both before the traumatic incident and throughout the progression of PTSD. Until now, cross-sectional research has mostly examined the correlation between HRV and PTSD. Hence, it is not feasible to establish a cause-and-effect relationship relying on the computed effect sizes. Without a doubt, further investigation is necessary to elucidate the role of HRV in the progression of PTSD [10].

Epidemiological studies have established a clear connection between the occurrence of PTSD and an elevated risk of illness, cardiovascular death, and overall mortality associated with the chronic collapse of the CAN.

However, CAN in IGT and MetS is increasingly reported, with a prevalence of up to 11% and 24%, respectively [2]. The HRV is a key component for assessing the relationship between PTSD, insomnia/dyssomnia, MetS, and CAN. However, only a few studies have attempted

Висновки епідеміологічних досліджень підтвердили зростання захворюваності, серцево-судинної та загальної смертності, пов'язаної з КАН. Однак все частіше повідомляється про КАН при ПТГ і МС з поширеністю до 11% і 24% , відповідно [2]. ВРС є ключовим компонентом для оцінки взаємозв'язку між ПТСР, інсомнією/дисомніями, МС і КАН. Однак лише в небагатьох дослідженнях намагались розглянути взаємозв'язок між метаболізмом, СОАС і вегетативною функцією серця [73, 57]. Хоча певний ступінь взаємодії між факторами ризику і станом ВНС спостерігався, ці дослідження не були всебічними за своєю природою. Іншою важливою причиною може бути те, що для багатьох хронічних захворювань, таких як МС і ЦД2Т, зв'язок між чинником ризику і його наслідком рідко є лінійним. Зокрема, виявлено, що залежність «доза-відповідь» між ступенем тяжкості СОАС і дисліпопротеїнемією є неоднозначною і складається з кількох стадій з плато [74]. Отже, взаємо-

зв'язок між КАН і СОАС, внаслідок потужного впливу розладів вуглеводного і ліпідного обміну на наслідки захворювання, може бути нелінійним за своєю природою [57].

Підвищений ризик ССЗ може бути пов'язаний з вегетативною дисфункцією при ПТСР. Однак належить з'ясувати питання: Чи може вегетативна дисфункція слугувати біомаркером початку та прогресування ПТСР? [75]. Також необхідно визначити особливості впливу/відсутності впливу вегетативного дисбалансу на ризик розвитку ПТСР.

Потрібні подальші дослідження зі стандартизованими протоколами для неінвазивної оцінки вегетативної функції при ПТСР, СОАС, інсомнії, МС, а біомаркери симпатичної активації в крові можуть допомогти краще зрозуміти анатомічну функцію та її роль у ризику ССЗ, КАН, а також підходи до їх профілактики та лікування.

Список літератури

1. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (6): 2443-2448.
2. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J.* 2019; 43 (1): 3-30.
3. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs.* 2020; 22 (1): 45-56.
4. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013; 15 (5): 742-749.
5. Lin YC, Chiang JK, Lu CM, Kao YH. Association of heart rate variability with obstructive sleep apnea in adults. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59 (3): 471.
6. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, Nersesyanyan A, Pichler C, et al. The correlations of glycosylated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biol.* 2015; 5: 301-307.
7. Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, Bacha F, Farrell RM, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) Study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (11): 2143-2150.
8. Azulay N, Olsen RB, Nielsen CS, Stubhaug A, Jenssen TG, et al. Reduced heart rate variability is related to the number of metabolic syndrome components and manifest diabetes in the sixth Tromsø study 2007-2008. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 11998.
9. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022; 18 (4): e250821195830.
10. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (12): 1937-1948.
11. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersesyanyan A, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: Study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022; 69 (2): 1-12.

to examine the relationship between cardiac autonomic function and metabolism, OSA [73, 57]. Although a certain degree of interaction between risk factors and the state of the ANS was observed, these studies were not comprehensive.

Another significant element could be that in the case of certain chronic disorders, such as MetS and T2D, the connection between a risk factor and its result is seldom linear. In particular, the dose-response relationship between OSA severity and dyslipoproteinemia is ambiguous and consists of several stages with plateaus [74]. Thus, the relationship between CAN and OSA may be non-linear due to the powerful influence of carbohydrate and lipid metabolism disorders on disease outcomes

[57]. Autonomic dysfunction in PTSD may be linked to a higher susceptibility to CVD. Nevertheless, it is still necessary to determine whether autonomic dysfunction can work as a biomarker for the initiation and advancement of PTSD [75]. It is also necessary to determine the specifics of the impact/no impact of autonomic imbalance on the risk of developing PTSD. Biomarkers of sympathetic activation in the blood may enable a better understanding of anatomical function and its role in the risk of CVD and CAN, as well as approaches to their prevention and treatment. Additional research is needed to develop standardized methods for non-invasive evaluation of autonomic function in individuals with PTSD, OSA, insomnia, and MetS.

References

1. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (6): 2443-2448.
2. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J.* 2019; 43 (1): 3-30.
3. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs.* 2020; 22 (1): 45-56.
4. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013; 15 (5): 742-749.
5. Lin YC, Chiang JK, Lu CM, Kao YH. Association of heart rate variability with obstructive sleep apnea in adults. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59 (3): 471.
6. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, Nersesyan A, Pichler C, et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biol.* 2015; 5: 301-307.
7. Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, Bacha F, Farrell RM, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic dysfunction: prevalence, risk factors, and relationship to arterial stiffness in the treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth (TODAY) Study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (11): 2143-2150.
8. Azulay N, Olsen RB, Nielsen CS, Stubhaug A, Jenssen TG, et al. Reduced heart rate variability is related to the number of metabolic syndrome components and manifest diabetes in the sixth Tromsø study 2007-2008. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 11998.
9. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr. Diabetes Rev.* 2022; 18 (4): e250821195830.
10. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in post-traumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020; 50 (12): 1937-1948.
11. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersesyan A, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: Study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2022; 69 (2): 1-12.
12. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjørklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019; 117: 108834.
13. Bartoli F, Crocamo C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol.* 2020; 26 (1): 85-91.

12. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjrkklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019; 117: 108834.
13. Bartoli F, Crocamo C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol.* 2020; 26 (1): 85-91.
14. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, et al. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2015; 64 (8): 926-933.
15. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine).* 2024; 20 (1): 58-67.
16. Richards A, Kanady JC, Neylan TC. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: an updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45 (1): 55-73.
17. da Silva ELP, Pereira R, Reis LN, Pereira VL Jr, Campos LA, et al. Heart rate detrended fluctuation indexes as estimate of obstructive sleep apnea severity. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (4): e516.
18. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules.* 2021; 26 (9): 2693.
19. Alamer WM, Qutub RM, Alsaloumi EA, Natto NK, Alshehri RM, et al. Prevalence of sleep disorders among patients with type 2 diabetes mellitus in Makkah city: A cross-sectional study. *Cureus.* 2022; 14 (12): e33088.
20. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: A narrative review. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (6): 1995-2021.
21. Schwerdtfeger AR, Schwarz G, Pfurtscheller K, Thayer JF, Jarczok MN, et al. Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clin Neurophysiol.* 2020; 131 (3): 676-693.
22. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, Abrahamovych O, Serhiyenko V, et al. *Helicobacter pylori* in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J.* 2016; 57 (2): 141-149.
23. Vreijling SR, Troudart Y, Brosschot JF. Reduced heart rate variability in patients with medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of HF-HRV and RMSSD. *Psychosom Med.* 2021; 83 (1): 2-15.
24. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017; 5: 258.
25. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5: 135.
26. Jarczok MN, Buckley T, Balint EM. Commentary on «Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies». *Biol Res Nurs.* 2020; 22 (3): 418-420.
27. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. *Neurobiol Stress.* 2022; 21: 100483.
28. Sammito S, Thielmann B, Zimmermann P, Böckelmann I. Influence of post-traumatic stress disorder on heart rate variability as marker of the autonomic nervous system - a systematic review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2015; 83 (1): 30-37.
29. de Faria Cardoso C, Ohe NT, Bader Y, Afify N, Al-Homedi Z, et al. Heart rate variability indices as possible biomarkers for the severity of post-traumatic stress disorder following pregnancy loss. *Front Psychiatry.* 2022; 12: 700920.
30. Walker FR, Pflingst K, Carnevali L, Sgoifo A, Nalivaiko E. In the search for integrative biomarker of resilience to psychological stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 310-320.
31. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ, Gay NG. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol.* 2019; 144: 125-135.
32. Campos LA, Baltatu OC, Senar S, Ghimouz R, Alefishat E, et al. Multiplatform-integrated identification of melatonin targets for a triad of psychosocial-sleep/circadian-cardiometabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (1): 860.
33. Fu Q. Autonomic dysfunction and cardiovascular risk in post-traumatic stress disorder. *Auton Neurosci.* 2022; 237: 102923.
34. Kim H, Jung HR, Kim JB, Kim DJ. Autonomic dysfunction in sleep disorders: From neurobiological basis to potential therapeutic approaches. *J Clin Neurol.* 2022; 18 (2): 140-151.
35. Weber FC, Wetter TC. The Many faces of sleep disorders in post-traumatic stress disorder: An update on clinical features and treatment. *Neuropsychobiology.* 2022; 81 (2): 85-97.
36. Catalano F, De Vito F, Cassano V, Fiorentino TV, Sciacqua A, et al. Circadian clock desynchronization and insulin resistance. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 20 (1): 29.
37. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. The Association between sleep and metabolic syndrome: A

14. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, et al. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015; 64 (8): 926-933.
15. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*. 2024; 20 (1): 58-67.
16. Richards A, Kanady JC, Neylan TC. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: an updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45 (1): 55-73.
17. da Silva ELP, Pereira R, Reis LN, Pereira VL Jr, Campos LA, et al. Heart rate detrended fluctuation indexes as estimate of obstructive sleep apnea severity. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (4): e516.
18. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules*. 2021; 26 (9): 2693.
19. Alamer WM, Qutub RM, Alsoulami EA, Natto NK, Alshehri RM, et al. Prevalence of sleep disorders among patients with type 2 diabetes mellitus in Makkah city: A cross-sectional study. *Cureus*. 2022; 14 (12): e33088.
20. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: A narrative review. *Diabetes Ther*. 2019; 10 (6): 1995-2021.
21. Schwerdtfeger AR, Schwarz G, Pfuerscheller K, Thayer JF, Jarczok MN, et al. Heart rate variability (HRV): From brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clin Neurophysiol*. 2020; 131 (3): 676-693.
22. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, Abrahamovych O, Serhiyenko V, et al. *Helicobacter pylori* in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J*. 2016; 57 (2): 141-149.
23. Vreijling SR, Troudart Y, Brosschot JF. Reduced heart rate variability in patients with medically unexplained physical symptoms: A meta-analysis of HF-HRV and RMSSD. *Psychosom Med*. 2021; 83 (1): 2-15.
24. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017; 5: 258.
25. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 135.
26. Jarczok MN, Buckley T, Balint EM. Commentary on «Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies». *Biol Res Nurs*. 2020; 22 (3): 418-420.
27. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. *Neurobiol Stress*. 2022; 21: 100483.
28. Sammito S, Thielmann B, Zimmermann P, Böckelmann I. Influence of post-traumatic stress disorder on heart rate variability as marker of the autonomic nervous system - a systematic review]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2015; 83 (1): 30-37.
29. De Faria Cardoso C, Ohe NT, Bader Y, Afify N, Al-Homedi Z, et al. Heart rate variability indices as possible biomarkers for the severity of post-traumatic stress disorder following pregnancy loss. *Front Psychiatry*. 2022; 12: 700920.
30. Walker FR, Pflingst K, Carnevali L, Sgoifo A, Nalivaiko E. In the search for integrative biomarker of resilience to psychological stress. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 74: 310-320.
31. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ, Gay NG. Resting respiratory sinus arrhythmia and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol*. 2019; 144: 125-135.
32. Campos LA, Baltatu OC, Senar S, Ghimouz R, Alefishat E, et al. Multiplatform-integrated identification of melatonin targets for a triad of psychosocial-sleep/circadian-cardiometabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (1): 860.
33. Fu Q. Autonomic dysfunction and cardiovascular risk in post-traumatic stress disorder. *Auton Neurosci*. 2022; 237: 102923.
34. Kim H, Jung HR, Kim JB, Kim DJ. Autonomic dysfunction in sleep disorders: From neurobiological basis to potential therapeutic approaches. *J Clin Neurol*. 2022; 18 (2): 140-151.
35. Weber FC, Wetter TC. The Many faces of sleep disorders in post-traumatic stress disorder: An update on clinical features and treatment. *Neuropsychobiology*. 2022; 81 (2): 85-97.
36. Catalano F, De Vito F, Cassano V, Fiorentino TV, Sciacqua A, et al. Circadian clock desynchronization and insulin resistance. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 20 (1): 29.
37. Che T, Yan C, Tian D, Zhang X, Liu X, Wu Z. The Association between sleep and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 773646.
38. Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12 (10) :e0186716.
39. Greenlund IM, Carter JR. Sympathetic neural responses to sleep disorders and insufficiencies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 322 (3): H337-H349.

- systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 773646.
38. Nano MM, Fonseca P, Vullings R, Aarts RM. Measures of cardiovascular autonomic activity in insomnia disorder: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12 (10) :e0186716.
 39. Greenlund IM, Carter JR. Sympathetic neural responses to sleep disorders and insufficiencies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022; 322 (3): H337-H349.
 40. Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022; 54 (7): 882-892.
 41. Cosgrave J, Phillips J, Haines R, Foster RG, Steinsaltz D, et al. Revisiting nocturnal heart rate and heart rate variability in insomnia: A polysomnography-based comparison of young self-reported good and poor sleepers. *J Sleep Res*. 2021; 30 (4): e13278.
 42. Mohammadpoor Faskhodi M, Fernández-Chimeno M, García-González MA. Arousal detection by using ultra-short-term heart rate variability (HRV) analysis. *Front Med Eng*. 2023; 1: 1209252.
 43. Dodds KL, Miller CB, Kyle SD, Marshall NS, Gordon CJ. Heart rate variability in insomnia patients: A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2017; 33: 88-100.
 44. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. *J Sleep Res*. 2022; 31 (4): e13616.
 45. Dissanayake HU, Bin YS, Sutherland K, Ucak S, de Chazal P, et al. The effect of obstructive sleep apnea therapy on cardiovascular autonomic function: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2022; 45 (12): z5ac210.
 46. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015; 38 (5): 677-684.
 47. Yao X, Li N, Heizhati M, Wang Y, Ma Y, et al. Obstructive sleep apnea remains a risk factor for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events even in hypertensive patients under treatment: the Urumqi Research on Sleep Apnea and Hypertension (UROSAH) data. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023; 13 (6): 968-978.
 48. Farasat M, Hassan HK, Mirzaei N, Hasanpour Dehkordi A, Ghanei Gheshlagh R. A systematic review and meta-analysis of prevalence of obstructive sleep apnea in Iranian patients with cardiovascular disease: perspective of prevention, care and treatment. *Tanaffos*. 2021; 20 (1): 7-14.
 49. Andayeshgar B, Janatolmakan M, Soroush A, Azizi SM, Khatony A. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Sci Pract*. 2022; 6: 6.
 50. Jehan S, Farag M, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Chung A, et al. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep Med Disord*. 2018; 2 (5): 120-125.
 51. Peker Y, Akdeniz B, Altay S, Balcan B, Başaran Ö, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Where do we stand? *Anatol J Cardiol*. 2023; 27 (7): 375-389.
 52. Lisik D, Pires GN, Zou D. Perspective: Systematic review and meta-analysis in obstructive sleep apnea - What is lacking? *Sleep Med*. 2023; 111: 54-61.
 53. McCall CA, Watson NF. A Narrative review of the association between post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea. *J Clin Med*. 2022; 11 (2): 415.
 54. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 591.
 55. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Vanoli J, Oparil S. Sympathetic neural mechanisms in hypertension: Recent insights. *Curr Hypertens Rep*. 2023; 25 (10): 263-270.
 56. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci*. 2019; 12 (3): 214-221.
 57. Zhao X, Xu H, Dong C, Fan J, He G, et al. The Impact of glycolipid metabolic disorders on severity stage-specific variation of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea: A data-driven clinical study. *Nat Sci Sleep*. 2021; 13: 1347-1362.
 58. Zheng M, Duan X, Zhou H, Sun W, Sun G, et al. . Association between glycolipids and risk of obstructive sleep apnea: A population-based study. *Front Nutr*. 2023; 10: 974801.
 59. Ucak S, Dissanayake HU, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli PA. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. *J Sleep Res*. 2021; 30 (4): e13274.
 60. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022; 6: 11.
 61. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023; 3 (1): 59-75.
 62. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42 (1): 254- 270.
 63. Luckhoff HK, du Plessis S, Leigh van den H, Emsley R, Seedat S. Independent effects of posttraumatic

40. Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022; 54 (7): 882-892.
41. Cosgrave J, Phillips J, Haines R, Foster RG, Steinsaltz D, et al. Revisiting nocturnal heart rate and heart rate variability in insomnia: A polysomnography-based comparison of young self-reported good and poor sleepers. *J Sleep Res*. 2021; 30 (4): e13278.
42. Mohammadpoor Faskhodi M, Fernández-Chimeno M, García-González MA. Arousal detection by using ultra-short-term heart rate variability (HRV) analysis. *Front Med Eng*. 2023; 1: 1209252.
43. Dodds KL, Miller CB, Kyle SD, Marshall NS, Gordon CJ. Heart rate variability in insomnia patients: A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2017; 33: 88-100.
44. McNicholas WT, Pevernagie D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. *J Sleep Res*. 2022; 31 (4): e13616.
45. Dissanayake HU, Bin YS, Sutherland K, Ucak S, de Chazal P, et al. The effect of obstructive sleep apnea therapy on cardiovascular autonomic function: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2022; 45 (12): zsc210.
46. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015; 38 (5): 677-684.
47. Yao X, Li N, Heizhati M, Wang Y, Ma Y, et al. Obstructive sleep apnea remains a risk factor for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events even in hypertensive patients under treatment: the Urumqi Research on Sleep Apnea and Hypertension (UROSAAH) data. *Cardiovasc Diagn Ther* 2023; 13 (6): 968-978.
48. Farasat M, Hassan HK, Mirzaei N, Hasanpour Dehkordi A, Ghanei Gheshlagh R. A systematic review and meta-analysis of prevalence of obstructive sleep apnea in Iranian patients with cardiovascular disease: perspective of prevention, care and treatment. *Tanaffos*. 2021; 20 (1): 7-14.
49. Andayeshgar B, Janatolmakan M, Soroush A, Azizi SM, Khatony A. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Sci Pract*. 2022; 6: 6.
50. Jehan S, Farag M, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Chung A, et al. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep Med Disord*. 2018; 2 (5): 120-125.
51. Peker Y, Akdeniz B, Altay S, Balcan B, Başaran Ö, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Where do we stand? *Anatol J Cardiol*. 2023; 27 (7): 375-389.
52. Lisik D, Pires GN, Zou D. Perspective: Systematic review and meta-analysis in obstructive sleep apnea - What is lacking? *Sleep Med*. 2023; 111: 54-61.
53. McCall CA, Watson NF. A Narrative review of the association between post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea. *J Clin Med*. 2022; 11 (2): 415.
54. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 591.
55. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Vanoli J, Oparil S. Sympathetic neural mechanisms in hypertension: Recent insights. *Curr Hypertens Rep*. 2023; 25 (10): 263-270.
56. Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci*. 2019; 12 (3): 214-221.
57. Zhao X, Xu H, Dong C, Fan J, He G, et al. The impact of glycolipid metabolic disorders on severity stage-specific variation of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea: A data-driven clinical study. *Nat Sci Sleep*. 2021; 13: 1347-1362.
58. Zheng M, Duan X, Zhou H, Sun W, Sun G, et al. Association between glycolipids and risk of obstructive sleep apnea: A population-based study. *Front Nutr*. 2023; 10: 974801.
59. Ucak S, Dissanayake HU, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli PA. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. *J Sleep Res*. 2021; 30 (4): e13274.
60. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022; 6: 11.
61. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023; 3 (1): 59-75.
62. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42 (1): 254- 270.
63. Luckhoff HK, du Plessis S, Leigh van den H, Emsley R, Seedat S. Independent effects of post-traumatic stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2023; 25 (1): 64-74.
64. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, et al. Type 2 diabetes among people with post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016; 78 (4): 465-473.
65. Dorflinger LM, Masheb RM. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eat Behav*. 2018; 31: 8-11.

- stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2023; 25 (1): 64-74.
64. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016; 78 (4): 465-473.
65. Dorflinger LM, Masheb RM. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eat Behav*. 2018; 31: 8-11.
66. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (10): 1207- 1216.
67. Ortiz-Guzmán JE, Mollà-Casanova S, Serra-Añó P, Arias-Mutis ÓJ, Calvo C, et al. Short-term heart rate variability in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023; 12 (18): 6051.
68. Nevels TL, Wirth MD, Ginsberg JP, McLain AC, Burch JB. The role of sleep and heart rate variability in metabolic syndrome: evidence from the Midlife in the United States study. *Sleep*. 2023; 46 (5): zsad013.
69. Apykhtin K, Drozdovska S, Hurenko O, Nahorna A, Pisaruk A, et al. Heart rate variability in people with metabolic syndrome. *A&L*. 2023; 4 (1): 1-7.
70. Şentürk E, Sasani H, Güneş B, Erbaş O. The Effects of metabolic syndrome on psychiatric disorders. *JEB Med Sci*. 2022; 3 (2): 125-133.
71. Onanga M, Joanny S, Rivals I, Perger E, Arnulf I, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by the deep breathing technique. *J Clin Sleep Med*. 2023; 19 (2): 293-302.
72. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, Zimmermann-Viehoff F, et al. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry*. 2019; 20 (8): 662-667.
73. Amra B, Behjati M, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, et al. Nocturnal heart rate variation in diabetic and non-diabetic patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017; 29 (Complete): 57.
74. Guan J, Yi H, Zou J, Meng L, Tang X, et al.; Shanghai Sleep Health Study Research Group. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. *Thorax*. 2016; 71 (4): 347-355.
75. Gullett N, Zajkowska Z, Walsh A, Harper R, Mondelli V. Heart rate variability (HRV) as a way to understand associations between the autonomic nervous system (ANS) and affective states: A critical review of the literature. *Int J Psychophysiol*. 2023; 192: 35-42.

66. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, et al. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (10): 1207- 1216.
67. Ortiz-Guzmán JE, Mollà-Casanova S, Serra-Añó P, Arias-Mutis ÓJ, Calvo C, et al. Short-term heart rate variability in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023; 12 (18): 6051.
68. Nevels TL, Wirth MD, Ginsberg JP, McLain AC, Burch JB. The role of sleep and heart rate variability in metabolic syndrome: evidence from the Midlife in the United States study. *Sleep.* 2023; 46 (5): zsad013.
69. Apykhtin K, Drozdovska S, Hurenko O, Nahorna A, Pisaruk A, et al. Heart rate variability in people with metabolic syndrome. *A&L.* 2023; 4 (1): 1-7.
70. Şentürk E, Sasani H, Güneş B, Erbaş O. The Effects of metabolic syndrome on psychiatric disorders. *JEB Med Sci.* 2022; 3 (2): 125-133.
71. Onanga M, Joanny S, Rivals I, Perger E, Arnulf I, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by the deep breathing technique. *J Clin Sleep Med.* 2023; 19 (2): 293-302.
72. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, Zimmermann-Viehoff F, et al. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry.* 2019; 20 (8): 662-667.
73. Amra B, Behjati M, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, et al. Nocturnal heart rate variation in diabetic and non-diabetic patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2017; 29 (Complete): 57.
74. Guan J, Yi H, Zou J, Meng L, Tang X, et al.; Shanghai Sleep Health Study Research Group. Distinct severity stages of obstructive sleep apnea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. *Thorax.* 2016; 71 (4): 347-355.
75. Gullett N, Zajkowska Z, Walsh A, Harper R, Mondelli V. Heart rate variability (HRV) as a way to understand associations between the autonomic nervous system (ANS) and affective states: A critical review of the literature. *Int J Psychophysiol.* 2023; 192: 35-42.